

Experimentelle Untersuchungen über
die brö̃ncholytische Wirkung
verschiedener Inhalationspräparate
mit Hilfe der Atemwiderstandmessung

von

HEINZ KILPERT

Aus dem Institut und Poliklinik für Physikalische
Therapie und Röntgenologie der Universität München

Direktor: Professor Dr.H.v. B r a u n b e h r e n s

Experimentelle Untersuchungen über die broncholytische
Wirkung verschiedener Inhalationspräparate mit Hilfe
der Atemwiderstandmessung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfasst und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität
zu München
vorgelegt

von

Heinz K i l p e r t
aus Bad Godesberg

1 9 5 8



Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Priv.Doiz.Dr.F.E. S t i e v e

Dekan: Professor Dr. K. K o l l e

Tag der mündlichen Prüfung: 4. XI. 1958

Meiner lieben Frau Edith
in Dankbarkeit gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555227_0068

I n h a l t s ü b e r s i c h t

A. Einleitung	7
B. Grundlagen der Untersuchungsmethoden	9
1) Grundlagen und Entwicklung der Pneumometrie	9
2) Anatomisch-physiologische Grundlagen der Atem- mechanik	11
3) Grundlagen und Entwicklung der Atemwiderstands- bestimmung	14
C. Angewandte Inhalate und die Grundzüge der Pharma- kologie ihrer Bestandteile	27
1) Aludrin	27
2) Priatan IV - VII	27
D. Kurze statistische Bemerkungen und die Ermittlung der Werte	31
1) Berechnung des Mittelwertes und der Verteilung	31
2) Berechnung des Streuungsmasses	31
3) Patientengut und Ermittlung der Werte	33
E. Ergebnisse	35
1) Aludrin	35
2) Priatan IV	35
3) Priatan V	36
4) Priatan VI	37
5) Priatan VII	38
6) Kurze Zusammenfassung der statistisch gesicher- ten Unterschiede	39
F. Pharmakologische Betrachtung der Ergebnisse	40
1) Aludrin	40
2) Priatan IV - VII	40
3) Vorschlag einer neuen Priatanzusammensetzung mit Begründung	41

G. Beantwortung der zwei in der Einleitung gestellten Fragen	42
1) Antwort auf Frage 1	42
2) Antwort auf Frage 2	43
H. Zusammenfassung	44
Schrifttum	46
Lebenslauf	51

A. Einleitung

Schon seit langer Zeit, in den ersten Anfängen bereits in der Antike bei Galen, benutzt man Inhalationen zur Behandlung Kranker, jedoch wurde die eigentliche Inhalationstherapie im heutigen Sinne erst um die Mitte des vorigen Jahrhunderts durch die Franzosen Auphan (1849) und Sales Giron (1856) in den dortigen Badeorten eingeführt, wie Evers in einer historischen Übersicht nachgewiesen hat. Aber erst durch die wissenschaftlichen Arbeiten von Heubner (11) und seinen Mitarbeitern wurde die Inhalationstherapie zu einem wertvollen Bestandteil aller physikalisch-therapeutischen Behandlungspläne.

Seitdem sind eine Vielzahl von Medikamenten und Apparaten zur Durchführung dieser "Aerosoltherapie" entwickelt und angeboten worden, die häufig jedoch einer genaueren wissenschaftlichen Überprüfung ihrer Wirksamkeit nicht standhielten. Während es sich bei den Apparaturen im wesentlichen um technisch zu beachtende physikalische Erfordernisse z.B. Teilchengrösse, Nebelmenge, Betriebsdruck etc. handelte, auf die Stieve (27) erst auf der Deutschen Therapiewoche 1955 erneut mit Nachdruck hingewiesen hat, die aber verhältnismässig leicht nachzuprüfen und zu regulieren waren, machte die Objektivierung des Einflusses der verschiedenen Medikamente lange Zeit grosse Schwierigkeiten, da sowohl die theoretischen Grundlagen als auch die technischen Voraussetzungen zur Erarbeitung dieser Grundlagen (Messung der Strömungsgeschwindigkeit, Messung des Atemwiderstandes etc.) fehlten. Nachdem nun durch die grundlegenden Arbeiten von Rohrer (20), Hadorn (8,9), von Neergard und Wirz (16), Vuilleumier (35) und Dirnagl (1,2,3) die technischen Voraussetzungen zur Kontrolle der Bronchialweite, die ja in der Begutach-

tung und Verwendbarkeit der Aerosole eine wesentliche Rolle spielt, geschaffen wurden, kann heute jedes broncholytisch wirkende Aerosol auf seine Wirksamkeit überprüft werden, sofern die technischen Voraussetzungen hierfür gegeben sind.

Diese Arbeit soll sich mit der Wirksamkeit einer Reihe neuerer Aerosolverbindungen befassen und nachprüfen, ob sich objektivierbare, statistisch gesicherte broncholytische Wirkungen durch Inhalation mit ihnen nachweisen lassen. Dabei sollen vor allem folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Hat die Inhalation mit den Medikamenten: Aludrin, Priatan IV, Priatan V, Priatan VI und Priatan VII einen statistisch nachweisbaren Einfluss auf
 - a) Pulsfrequenz, b) Blutdruck, c) Blutdruckamplitude, d) Expirationsstoss, e) Atemwiderstand, expiratorisch, f) Atemwiderstand, inspiratorisch?
- 2) Bestehen Unterschiede zwischen den Medikamenten? Wenn ja, lässt sich eine Reihenfolge der Wirksamkeit der Medikamente festlegen?

B. Grundlagen der Untersuchungsmethoden.

1) Grundlagen und Entwicklung der Pneumometrie.

Der Messung des Expirationsstosses (Pneumometrie) nach Hadorn (8,9) verbessert nach Wyss und Hadorn (38), liegen schon 1908 von Volhard (33) und ebenfalls 1921 von diesem gemachte Ausführungen (34) in Halle/S., in denen die starke Einschränkung der Fähigkeit in kürzester Zeit eine möglichst grosse Menge der Inspirationsluft zu expirieren bei Asthmatikern und Emphysematikern beschrieben wird, zu Grunde. Volhard und sein Assistent Raither konnten 1912 feststellen, dass ein Emphysematiker zur maximalen Expiration etwa das Vierfache der Zeit eines Gesunden benötigt, trotzdem er etwa nur 50% des Expirationsvolumen eines Gesunden besitzt. Wie Vergleiche mit der Messung der Vitalkapazität ergaben, ist diese verlangsamte Expiration durch eine starke Verminderung der Expirationsgeschwindigkeit (Volhard) verursacht. Da eine direkte Proportionalität zwischen Gesamtluftmenge (Durchflussmenge) und Strömungsgeschwindigkeit besteht, genügt es, die Letztere zu bestimmen, um dann die Erstere rechnerisch erfassen zu können. Da nach Hadorn (8) "Expirationsstoss die maximale Expirationsstromstärke bedeutet", gilt es diese zu ermitteln.

Volhard hat bereits 1908 ein einfaches Gerät zur Messung des Expirationsstosses, seinen sogenannten "Anemometer", konstruiert. Später konstruierten Hellige/Freiburg (1936-Pneumoergo-

meter) und Otto in Dresden (1937) Apparate zur Messung des Atemstosses. Hadorn (8,9) konstruierte dann zu Anfang des Krieges ein "Pneumometer", das später von Wyss und Hadorn (38) verbessert wurde. Es arbeitet nach dem Venturischen Staudrüsenprinzip und eignet sich zur Eichung in der Einheit Liter/Sekunde, die für diese Zwecke geradezu ideal ist. Das Instrument besteht aus drei Teilen (s. Skizze):

1. aus dem Einblasrohr (A) - Länge 16 cm, Innendurchmesser 30 mm - mit genormter Stau-
blende (Drosselgerät) - 15 mm Durchmesser -
und den beiden Schlauchansätzen vor und hinter
der Düse.
2. aus den beiden Vakuumschläuchen - Länge 60 cm,
Aussendurchmesser 15 mm, lichte Weite 7 mm -
als Überträger der Druckdifferenz vom Gerät zum
Anzeigeelement.
3. aus dem Messinstrument - Durchmesser 200 mm,
Höhe 70 mm - und den Ansätzen für die beiden Va-
kuumschläuche. Bei dem Gerät kommt ein Kapsel-
feder-Differenzmanometer zur Anwendung mit einer
geeichten Skala, die Liter/Sekunde - zwischen 0
und 8,5 Liter/Sekunde - anzeigt.



Abb. 1 Einblasrohr des
Pneumometers im Schnitt.

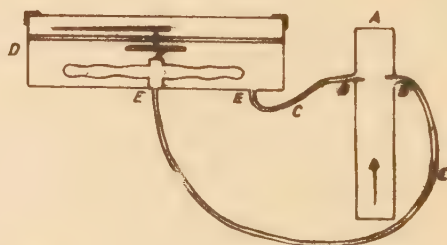


Abb. 2. Schematische
Darstellung des Pneu-
mometers.

Praktische Durchführung der Bestimmung: Der Patient nimmt nach grösstmöglicher Inspiration das Rohr so fest als möglich zwischen die Lippen und expiriert so stark und rasch als irgendmöglich. Pressatmung, Husten mit zeitweisem Glottisverschluss, sowie vorübergehender Verschluss des Isthmus glossopalatinus müssen vermieden werden. Zahnprothesen müssen vor dem Versuch entfernt werden. Nach gründlicher Instruktion gelingt im allgemeinen die fehlerfreie Durchführung des Versuchs. Nach einigen wiederholten Messungen wird der Maximalwert als gültiges Resultat übernommen, wobei nach ausreichender Information des Patienten meistens von Anfang an der Maximalwert des betreffenden Individuum erreicht wird.

Die normalen Pneumometerwerte, das heisst, die unter physiologischen Bedingungen beim gesunden Menschen erhaltenen Messwerte, liegen nach Hadorn (8,9) beim Mann durchschnittlich bei 6 - 7 Liter/Sekunde, bei der Frau durchschnittlich etwas niedriger, nämlich bei 5 - 6 Liter/Sekunde. Unter pathologischen Bedingungen, besonders beim Bronchialasthma und da wieder besonders im akuten Anfall, wo bei schwersten Erkrankungsformen sogar Werte bei "fast 0" gefunden werden, beim Lungenemphysem und der Bronchitis, besonders den chronischen Formen, sind die Werte zum Teil recht erheblich erniedrigt - zwischen 2 und 3 Liter/Sekunde - Wyss und Hadorn (38), Wyss (39).

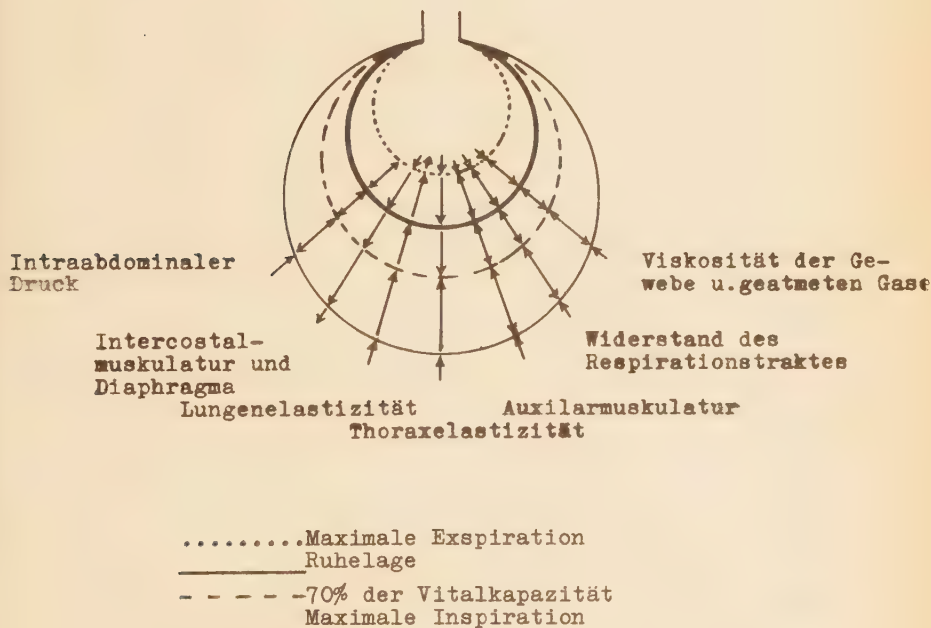
2) Anatomisch-physiologische Grundlagen der Atemmechanik.

Die Atmung, Inspiration und Expiration, schafft

die eigentliche Voraussetzung zum Gasaustausch in den Alveolen, nämlich den Transport der atmosphärischen Luft von Mund und Nase zu den Alveolen und den Ausstoss der verbrauchten Luft aus den Alveolen in die Atmosphäre. Sie schafft die Voraussetzung dafür durch Senkung des Alveolardruckes beim Inspirieren unter den atmosphärischen Druck und durch Erhöhung dieses Druckes beim Expirieren. Während der Ruhe beim Phasenwechsel herrscht ein Druckausgleich Atmosphäre - Alveolen. Die Grösse des Alveolardruckes ist einerseits abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft, andererseits von den Widerständen, die die Atemwege der durchströmenden Luft entgegensetzen. - Atemwiderstand. -

Während die inspiratorischen Kräfte bei normaler Atmung durch die Interkostalmuskulatur und das Zwerchfell - bei verstärktem Inspirium unter synergistischer Mitwirkung der Atemhilfsmuskulatur - hervorgerufen werden, erfolgt die Expiration im wesentlichen passiv durch die elastischen Kräfte der Lunge und des Thorax. Hemmend wirkt sich sowohl beim Inspirium als auch im Expirium der Strömungswiderstand aus. Bei maximaler Expiration sind von Anfang an Muskelkräfte aktiv beteiligt, die zu einer entsprechenden Erhöhung des Alveolardruckes führen. Die Strömungsgeschwindigkeit bei Ruheatmung ist, da sich die Zeit des Inspiriums zu der des Expiriums wie 100:135 verhält, bei der Inspiration grösser als bei der Expiration, nämlich 330 l/min. zu 278 l/min. Der Alveolardruck wird hervorgerufen durch die Kraft der Bewegungen des Thorax (mm.intercostales, Thoraxelastizität, Hilfsmuskulatur) und des Zwerchfells, die durch den negativen Pleuradruk auf das Lungengewebe übertragen wird. Diesen Kräften wirken der Strö-

mungswiderstand der Atemwege und die Viskosität der Luft immer entgegen, während die Lungen- und Thoraxelastizität je nach der Atemphase den Kräften entgegen oder synergistisch wirken können. Über das Zusammenspiel dieser Kräfte gibt nachfolgendes Schema Auskunft:



An der Atemdynamik beteiligte Kräfte. Die Viskosität und der Widerstand des Atemtraktes gegen das Durchströmen von Gasen leisten der Atembewegung in jeder Richtung Widerstand. Die Lungenelastizität hemmt immer die Inspirationsbewegung. Die Interkostalmuskulatur und das Diaphragma unterstützen die Inspiration und bieten den Expirationsbewegungen wenig oder keinen Widerstand. Die Thoraxelastizität unterstützt bei ruhiger Atmung die Inspiration und hemmt die Expiration. Wenn aber die Lungen bis zu einem Volumen ge-

füllt sind, das grösser ist als 70% der Vitalkapazität, hemmt die Thoraxelastizität die weitere Füllung und unterstützt die Expiration bis zu diesem Volumen. Die relative Grösse dieser Kräfte ist nicht genügend bekannt, aber man weiss, dass bei ruhiger Atmung in der Ruhelage die Thoraxelastizität die Lungenelastizität aufhebt. Schema nach PROCTOR, HARDY, MCLEAN.

Der Strömungswiderstand der Atemwege ist auch in besonderem Masse abhängig von Kaliberschwankungen des Bronchialbaums, die, wie O.A.M. Wyss (40) nachweisen konnte, durch aktive und passive Faktoren geregelt wird. Aktiv wird das Bronchiallumen durch den parasympathischen Vagus gesteuert. Jede Kontraktion der Bronchialmuskulatur bringt eine Erhöhung des Atemwiderstandes mit sich. Nach Stutz (31) und O.A.M. Wyss (40) wirkt eine Tonuserhöhung der Bronchialmuskulatur, wie sie bei jeder Inspiration entsteht, den Einatemungskräften entgegen, führt jedoch zu einer vermehrten Entfaltung der Alveolen und Kapillaren. Bei der Expiration sinkt der bronchokonstriktorische Tonus der Bronchialmuskulatur.

Wie bereits oben ausgeführt, ist der Alveolardruck abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft und dem Strömungswiderstand. Um den Strömungswiderstand oder Atemwiderstand bestimmen zu können, muss man die Strömungsgeschwindigkeit (Atemstromstärke) kennen und den Alveolardruck messen.

3) Grundlagen und Entwicklung der Atemwiderstandbestimmung.

Rohrer (20) hat als erster in sehr exakten Messungen an Tieren und Leichen die erforderlichen Werte für die Bestimmung des Alveolardruckes ausgerechnet. Seine grundlegenden Arbeiten (1915) konnten durch die späteren Forscher auf diesem Gebiet voll bestätigt

werden, als es diesen gelang, mit neuen Versuchsanordnungen seine Werte am lebenden Menschen nachzuprüfen. Die Strömungsgeschwindigkeit in den oberen Luftwegen ist wegen ihrer starken Verwirbelung von der Strömungsgeschwindigkeit der Luft abhängig, während in den anderen Abschnitten des Respirationstraktes laminare Strömung herrscht, deren Strömungswiderstand dem Poisseulle'schen Gesetz folgt, das heisst der Widerstand ist gleich dem Quotienten aus Druckgefälle und Volumengeschwindigkeit.

$$W = \frac{P}{v}$$

$$P = \frac{8 \cdot l \cdot \eta \cdot v}{r^4}$$

$$v = \frac{\gamma \cdot r^4 \cdot p}{8 \cdot l \cdot \eta}$$

W = Widerstand

p = Druckgefälle

v = Volumengeschwindigkeit

r = Bronchialweite

l = Länge des Rohres

η = Viskosität der Luft

Der Widerstand bei laminarer Strömung ist also in der Hauptsache abhängig von der Bronchialweite, und zwar in der vierten Potenz.

Die Atemwiderstandsmessung der unteren Luftwege beim Lebenden kann aber nicht isoliert vorgenommen werden, sondern es lässt sich nur die Gesamtheit der Atemwiderstände der oberen und unteren Luftwege feststellen. Aus dieser Gesamtheit kann man jedoch mit geringen Fehlergrenzen auf die unteren Lungenabschnitte schließen, da erstens die wirbelbildende Strömung in den oberen Abschnitten des Respirationstraktes nur minimale Änderungen des Trachealdurchschnitts bewirkt und zweitens die individuellen Querschnittsunterschiede nur gering sind. Bei normalen Verhältnissen ist, so-

fern keine pathologischen Veränderungen der Trachea vorliegen, der Hauptanteil des Atemwiderstandes in den feineren Bronchialverzweigungen gelegen, wie Landahl (15) sehr genau berechnet hat.

Verteilung des Atemwiderstandes im Respirationstrakt nach Landahl.

a) Mund und Pharynx	1,85 %
b) Trachea	6,3 %
c) Bronchen 1.Ordnung	11,3 %
d) Bronchen 2.Ordnung	38,5 %
e) Bronchen 3.Ordnung	37,0 %
f) Bronchen 4.Ordnung	4,8 %
g) Bronchioli terminales	<u>0,25 %</u>
	100.00 %.

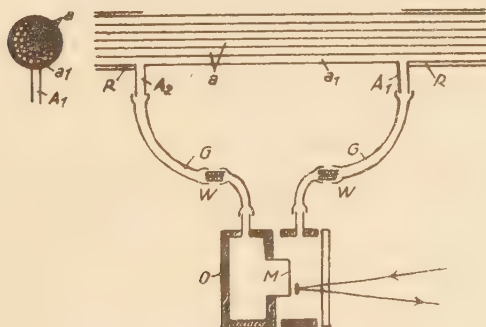
(ausgerechnet in % des Gesamtwiderstandes).

Eine gewisse Erhöhung des Bronchialwiderstandes kann die Stimmritze noch hervorrufen, jedoch konnte Vuilleumier (35) bereits nachweisen, dass unter normalen Bedingungen die Stimmritze in Optimalstellung steht, sodass dieser Widerstand praktisch gleich 0 ist.

Der Atemwiderstand kann nun berechnet werden, wenn zu einem bestimmten Zeitpunkt die Strömungsgeschwindigkeit und der Alveolardruck bestimmt werden kann. Die Strömungsgeschwindigkeit kann fortlaufend durch den Pneumotachographen nach Fleisch (4) bestimmt und registriert werden.

Der Pneumotachograph nach Fleisch besteht aus einem Röhrensystem, durch das die zu untersuchende Person atmet. Je nachdem, ob es sich um Ruheatmung, leicht oder stark forcierte Atmung handelt, enthält das Röhrensystem 27,37 oder 69 Aluminiumröhrchen, die, um ein Niederschlagen von Kondenswasser zu verhindern,

durch einen um das ganze System gelegten Heizfaden leicht erwärmt werden. An zwei Stellen eines Aluminiumröhrchens sind in einer Entfernung von 10 cm zwei Ansatzöffnungen angebracht, von denen aus je ein Gummischlauch zu den Ansätzen eines Differenzialmanometers führt, an dessen Gummimembran ein kleiner Spiegel zur optischen Registrierung befestigt ist. Der Pneumotachograph ist nach dem Prinzip des Poisseulle'schen Strömungsgesetzes aufgebaut. Seine Eichung wird bei der Druckempfindlichkeitsbestimmung der Gummimembran durchgeführt und wird bei einem etwaigen Wechsel der Membran nur entsprechend deren neuer Empfindlichkeit revidiert.



Schwieriger als die Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit ist die Bestimmung des Alveolardruckes. Er wurde erstmals auf blutigem Wege durch Punktion einer Alveole von Vuilleumier (35) ermittelt und beschrieben, eignet sich aber naturgemäss durch die Gefahr vieler Komplikationen nicht für den Menschen und

gar nicht für Reihenuntersuchungen.

Sonne (22) hat erstmalig den Alveolardruck auf unblutigem Wege bestimmt. Er hat die Versuchsperson in ein Zylindergefäß eingeschlossen und sowohl die Atemvolumenschwankungen als auch die Atmung, diese spirometrisch, registriert. Die Differenz beider Kurven entsprach in etwa der Kompression beziehungsweise Dekompression der Lunge. Die Methode hat den Nachteil, sehr ungenau und träge zu sein.

Zur genauen Bestimmung des Atemwiderstandes benötigt man ein Instrumentarium, das folgende Voraussetzungen erfüllt:

- 1) Es muss die Strömungsgeschwindigkeit fortlaufend registrieren, da diese, wie ja schon oben gesagt, während der verschiedenen Atemphasen verschieden gross ist.
- 2) Es muss jede Änderung der Bronchialweite, besonders der distalen Lungenabschnitte, anzeigen, da diese ja eine potenzierte Wirkung auf den Atemwiderstand hat. Den Atemwiderstand am lebenden Menschen haben zum ersten Male von Neergard und Wirz (16) bestimmt, indem sie durch Pleurapunktion den Alveolardruck ermittelten und zu gleicher Zeit die Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft registrierten. Der Quotient aus Alveolardruck und Strömungsgeschwindigkeit ergab den Atemwiderstand. Da jedoch bei dieser Art der Alveolardruckbestimmung durch die Lungenelastizität und Deformationswiderstände des Thorax bei der Atmung gewisse Schwankungen auftraten und andererseits die "blutige" Methode nicht für Untersuchungen grösseren Stils geeignet war, beschrieben die Verfasser schon kurze Zeit darauf eine Methode, wie der Atemwiderstand auf "unblutigem" Wege zu bestimmen sei. Sie

beruht im wesentlichen auf dem Prinzip, den in einer bestimmten Atemphase herrschenden Druckunterschied durch einen plötzlichen Verschluss der Atemwege zum Ausgleich zu bringen und metrisch zu erfassen. Da das Volumen des schädlichen Raumes im Verhältnis zum Volumen der Alveolarluft sehr klein ist und es daher zum Druckausgleich in diesem Raum nur ca. 1 ccm Luft bedarf, geschieht dieser Ausgleich in sehr kurzer Zeit (nach Dirnagl (3) 1,5 Millisekunden), sodass praktisch die Messung im Augenblick der Stromunterbrechung dem Alveolardruck in diesem Augenblick entspricht. Diese Methode, "Verschlussdruckmethode", wurde mittels eines differenzierten Pneumotachographen nach Fleisch zur Bestimmung des Atemwiderstandes angewandt.

Die Atemluft wurde durch einen Pneumotachographen geleitet, der durch eine Differentialdruckkapsel die Strömungsgeschwindigkeit registrierte. Mit einer Frank-schen Kapsel konnte gleichzeitig der Druck im Pneumotachographen aufgezeichnet werden. Im Augenblick des Verschlusses zeigte die Pneumotachogrammkurve einen steilen Anstieg im Expirium - im Inspirium einen steilen Anfall bzw. Anstieg in negativer Richtung - , der nahe seinem Scheitelpunkt in einem stumpfen Winkel in einen etwas flacheren Verlauf überging und nach Beendigung des Verschlusses steil auf die normale Pneumotachogrammkurve zurückging. Die Entfernung zwischen dieser Knickstelle (stumpfer Winkel s.o.) und der Stelle, an der auf der Kurve der plötzliche steile Anstieg begann, entsprach dem "Verschlussdruck" und war annähernd gleich dem Alveolardruck im Augenblick des Verschlusses. Aus Strömungsgeschwindigkeit kurz vor dem Verschluss und Verschlussdruck konnte der Atemwiderstand errechnet werden.



Abb. 5. Messung des Alveolardruckes und der Strömungsgeschwindigkeit in den Luftwegen nach V.Neergaard und Wirz.

P.T. = Pneumatograph

D = Differentialdruckkapsel mit Spiegel

F = Frank'sche Kapsel.

Abb. 6. Registrierkurven mit obiger Anordnung.

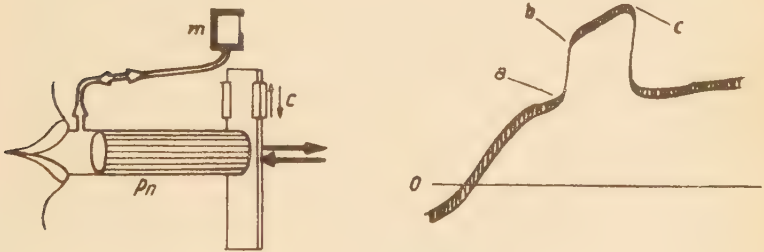
P.T. = Pneumatogramm (von Kapsel D)

V.Dr. = Verschlussdruckkurve (von Kapsel F)

oL = Nulllinie.

Vuilleumier (35) verbesserte und vereinfachte später die Methode der Atemwiderstandsmessung, indem er nur eine Franksche Kapsel zur Registrierung benutzte, die mit einer, dem Pneumatographen mit Verschlussvorrichtung vorgesetzten Röhre verbunden ist. Bei offenem Verschluss wird die Druckänderung, die der Strömungsgeschwindigkeit proportional ist, registriert. Bei Verschluss kommt durch die Kapsel der Alveolardruck zur Registrierung. Die Kurve steigt dann steil an, geht dann in einem stumpfen Winkel weiter und fällt schließlich bei Öffnung des Verschlusses wieder steil zur Pneumatogrammkurve ab. Der Kurve werden praktisch Zacken aufgesetzt, deren steiler Anstieg dem Druckausgleich im Respirationstrakt und deren flacherer Teil der Drucksteigerung nach dem Druckausgleich entspricht.

Trotz der Verbesserung der Methodik gegenüber der vorigen Bestimmungsart weist sie noch zwei Nachteile auf, die ihre Verwendung für genauere Messungen erschweren. Erstens ist bei den Kurven infolge der ungenauen Registrierung die Stelle des Knicks schlecht festzustellen und zweitens führt der vollständige, wenn auch nur kurzdauernde, Verschluss der Atemwege zu Reflexmechanismen der Atmung, die den weiteren Kurvenverlauf beeinflussen, wie an dem etwas veränderten Kurvenverlauf nach dem Verschluss erkennbar ist.



Dem Pneumotachogramm aufgesetzte Zacke.

- a = Beginn des Verschlusses
- b = Ende des Druckausgleiches
- c = Ende des Verschlusses.

Um die Nachteile der Atemwiderstandsmessung nach Vuilleumier zu beseitigen, verbesserte Dirnagl (1) die Methode dahingehend, dass er anstelle einer totalen, wenn auch nur kurzzeitigen Unterbrechung des Atemstromes nur den Widerstand des Pneumotachographen kurzfristig veränderte. Er erreichte damit, dass die bei der vorgenannten Methode auftretenden Reflexmechanismen der Atemmechanik praktisch ausfallen.

Der von Dirnagl (1) konstruierte Pneumotachograph besteht aus einem sich gabelnden Rohr, das an jedem Ende einen Widerstand - W_1 und W_2 - in Form eines Fleisch'schen Pneumotachographen trägt. Einer von diesen wird während jeder Atemphase durch eine an seinem Ende befindliche Sektorenscheibe, die durch einen angeschlossenen Motor betrieben wird, 3 - 4 mal kurzfristig verschlossen. Da nach der Beziehung $(W_1 \times W_2) : (W_1 + W_2)$ der Gesamtwiderstand kleiner als jeder der beiden Einzelwiderstände ist, wird durch den Verschluss des einen Widerstandes der Widerstand erhöht.

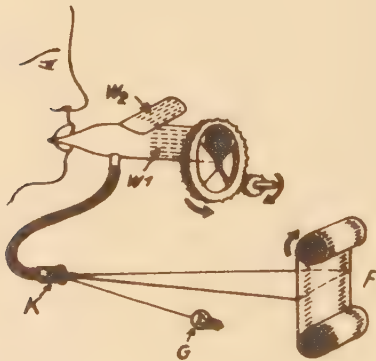


Abb.8: Messung des inneren Atemwiderstandes durch vorübergehende Änderung des Pneumotachographenwiderstandes.

W_1 und W_2 = Widerstände nach Art des Fleisch'schen Pneumotachographen

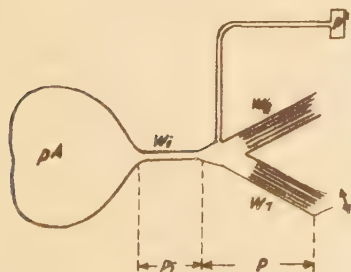
K = Frank'sche Kapsel

G = Glühlampe

F = Film.

Durch eine an dem Rohr vor der Gabelung angeschlossene Frank'sche Kapsel kann vermittlels eines Lichtreflexes jede Druckschwankung auf phototechnischem Wege auf einem Film registriert werden und ergibt somit wieder ein Pneumotachogramm. Wird nun der Widerstand W_1 , wie oben beschrieben, verschlossen, so steigt der Widerstand auf W_2 und die Pneumotachogrammkurve springt auf ein anderes Niveau. Dieser Niveauunterschied entspricht nun nicht wie bei den früheren Bestimmungsmethoden dem Alveolardruck, kann aber unschwer unter Berücksichtigung bestimmter mathematisch-physikalischer Beziehungen errechnet werden. Wie sich aus dem Verlauf der mit dieser Methode aufgezeichneten Pneumotachogrammkurven ersehen lässt, findet auch durch längere, fortlaufende Registrierung keine Änderung der Atemmechanik statt, was die Genauigkeit der ermittelten Werte sehr steigert.

Zur Vereinfachung der Kurvenauswertung wurden die Widerstände so konstruiert, dass ihr Verhältnis zueinander bei laminarer Störung konstant ist. Nach Dirnagl (2,3) lässt sich nun der Alveolardruck entsprechend der folgenden Übersichtsskizze wie folgt berechnen:



- PA = Alveolardruck
- EI = Druckabfall am inneren Atemwiderstand
- P = Druckabfall am Pneumotachographenwiderstand.

Abb. 9: Übersichtsskizze zur rechnerischen Auswertung.

Der Druckunterschied zwischen Alveolen und Aussenluft ist gleich der Summe der Druckabfälle im inneren Atemwiderstand und im Pneumotachographenwiderstand. Bezeichnet man nun den Zustand bei offenem W_1 mit dem Index $_0$ und bei geschlossenem W_1 mit dem Index $_2$, so lassen sich die Beziehungen zueinander durch die folgenden 2 Gleichungen ausdrücken:

$$1a) p_{Ao} = p_{i0} + p_o \quad \text{und} \quad 1b) p_{Az} = p_{iz} + p_z$$

Da der innere Atemwiderstand und der Pneumotachographenwiderstand von der gleichen Luftmenge durchflossen werden, sind gemäss der Definition des Strömungswiderstandes die Druckabfälle an beiden Widerstandskomponenten ihren Widerstandswerten proportional, das heisst bei Bezeichnung des inneren Atemwiderstandes mit W_1 ergeben sich die folgenden Beziehungen:

$$2a) \frac{p_{Ao}}{p_o} = \frac{W_1 + W}{W} \quad 2b) \frac{p_{Az}}{p_z} = \frac{W_1 + W_2}{W_2}$$

Die Werte p_o und p_z lassen sich der Pneumotachogramm-kurve entnehmen und die Widerstandswerte W und W_2 durch Eichung bestimmen. Somit verbleiben noch als Unbekannte p_{Ao} ; p_{Az} ; p_{i0} und W , also fünf Unbekannte. Da wir ihre Beziehungen bisher nur in 4 Gleichungen ausgedrückt haben, müssen wir noch eine 5. Beziehung finden. Diese wird dadurch gefunden, dass ebenso wie bei von Neergaard und Wirz die Voraussetzung gegeben ist, dass der Druckunterschied zwischen Alveolarluft und Aussenluft vor und nach dem Verschluss von W_1 gleich ist, das heisst also

$$3) p_{Ao} = p_{Az}.$$

Diese Voraussetzung beruht einmal auf der Tatsache, dass das Volumen von Tracheobronchialraum plus Mund plus Pneumotachograph relativ sehr klein ist gegenüber dem Alveolarvolumen und zweitens auf der durch die Praxis erwiesenen Annahme, dass durch die Widerstandsänderung am Pneumotachographen keine sofortige Atemumstellung erfolgt.

Aus den oben angeführten 5 Gleichungen ergibt sich nun für den gesuchten Wert W die Gleichung

$$W_1 = \frac{W_2 \cdot W \cdot (p_z - p_0)}{p_z \cdot W_2 - p_0 \cdot W}$$

deren Berechnung jedoch sehr mühsam ist und die durch die umgeformte Beziehung

$$W_1 = W \cdot \left(\frac{1-v}{1-v_q} \right)$$

wesentlich bequemer ans Ziel führt. Dabei steht v als Abkürzung für $\frac{p_0}{p_z}$ und q als Abkürzung für $\frac{W}{W_2}$.

Wie oben bereits ausgeführt, kann man die Widerstände so konstruieren, dass q eine Konstante wird. Somit ist der Wert der Klammer praktisch nur mehr von v abhängig. Diesen Wert kannman ein für allemal tabellarisch für alle im Bereich des Möglichen liegenden Werte von v festlegen. Diese Werte werden auf der äusseren Skala eines Nomogramms eingetragen, auf der anderen Seite die für die Abhängigkeit des Gesamtwiderstandes vom Pneumotachographenausschlag gefundenen Werte. Auf der inneren Skala befinden sich die Werte für den inneren Atemwiderstand. Diese Skalen werden ein für allemal festgelegt. Nun braucht man zur Kurvenauswertung nur die Ausschläge vor und nach der Unterbrechung auszumessen; den Quotienten zu bilden und die gefundenen Werte auf den beiden äusseren Skalen aufzusuchen und

miteinander zu verbinden, dann kann man auf der mittleren Skala am Schnittpunkt der Verbindungslinie, den inneren Widerstand ablesen.

Zweckmässigerweise berechnet man etwa je 4 - 5 aufeinanderfolgende Zacken im Inspirium und Expirium und berechnet dann für jede Atemphase den mittleren Strömungswiderstand.

C. Angewandte Inhalate und die Grundzüge der Pharmakologie ihrer Bestandteile.

Es wurden zur Inhalation 5 verschiedene Medikamente oder Medikamentenkombinationen benutzt, von denen 4 zu Erprobungszwecken unter dem Sammelnamen Priatan IV - VII von einer chemischen Fabrik zur Verfügung gestellt waren.

1) Aludrin. Nach den grundlegenden Arbeiten von Konzett (13,14) und Rössler (18) besteht die Wirkung des Aludrin - chemisch: racemisches Isopropylnoradrenalin - im wesentlichen auf einer hohen broncholytischen Wirksamkeit auf die Bronchialmuskulatur. Ihre Nachprüfung durch Stolzenberger - Seidel (30) und auch durch die späteren Autoren ergab stets mit Abstand für Aludrin die besten Ergebnisse unter den broncholytisch wirkenden Medikamenten. Jedoch weist es neben gewissen unangenehmen Nebenerscheinungen, wie Unruhe, Tremor, anginösen Herzbeschwerden und Herzklopfen (Schmidt u. von Stackelberg (21)) bei längerem Gebrauch eine deutliche blutdrucksenkende Wirkung auf, weshalb Stieve (25) in seiner Arbeit darauf hinweist, dass Aludrin zwar bei akuten Zuständen das beste und am schnellsten wirkende Asthmamittel sei, dass aber vor Dauermedikation und Anwendung bei kardial empfindlichen Patienten gewarnt werden muss.

Aludrin wurde in einer Verdünnung 1:10 in Ringerlösung bei 16 Patienten angewandt.

2) Priatan IV - VII. Bei den anderen 4 Medikamenten (Priatan IV, V, VI, VII) handelt es sich durchweg um Kombinationspräparate, deren Wirksamkeit sowohl durch die einzelnen Teile als auch durch ihre Zusammenstel-

lung beeinflusst wird. Im wesentlichen handelt es sich dabei einerseits um das Isolevin (1-Isopropylnor-adrenalin oder Dioxyphenylisopropylamino - aethanol), das in verschiedener Konzentration verwandt wird, oder aber um Theophyllinabkömmlinge, wie das theophyllinessigsäure Dimethyl-phenylimino-thiazolidin und das β -Oxyaethyltheophyllin. In Priatan VI findet sich ein theophyllinessigsäures Ephedrin.

Zusammensetzung der Priatane IV, V, VI, VII.

Priatan IV:		Theophyllinessigsäures Dimethyl-phenyl-	
		imino-thiazolidin	1, 00
		Dioxyphenyl - isopropylamino-	
		aethanol (Isolevin)	0, 25
		Kl 422	0, 20
		β -Oxyaethyl-theophyllin	5, 00
		Wasser ad	100, 00
Priatan V:		Theophyllinessigsäures Dimethyl-	
		phenylimino-thiazolidin	1, 00
		Dioxyphenyl-isopropylamino-	
		aethanol (Isolevin)	0, 25
		β -Oxyaethyl-theophyllin	5, 00
		Propylenglykol	10, 00
		Wasser ad	100, 00
Priatan VI:		Theophyllinessigsäures Dimethyl-	
		phenylimino-thiazolidin	1, 00
		theophyllinessigsäures Ephedrin	2, 00
		Dioxyphenyl-isopropylamino-	
		aethanol (Isolevin)	0, 25
		β -Oxyaethyl-theophyllin	5, 00
		Propylenglykol	10, 00
		Wasser ad	100, 00

Priatan VII: Theophyllinessigsures Dimethyl-	
phenyl-imino-thiazolidin	1,00
Dioxyphenyl-isopropylamino-	
aethanol (Isolevin)	0,10
β -Oxyaethyl-theophyllin	5,00
Propylenglykol	10,00
Tween 80 (Poly-oxyaethylen-	
sorbitan-oleat)	1,00.

1952 gelang es erstmals Kerschbaum und Benedikt das racemische Isopropylnoradrenalin (Aludrin) in ein links- und ein rechtsdrehendes Isomeres zu trennen. Die linksdrehende Verbindung, die jetzt unter der Bezeichnung Isolevin in den untersuchten 4 Priatanen enthalten ist, wurde in dem hier interessierenden broncholytischen Effekt erstmals von Schmidt und v. Stackelberg (21) untersucht. Sie fassten ihre Untersuchungsergebnisse dahingehend zusammen, dass das Isolevin im Vergleich mit dem Aludrin dieses "bei gleicher Schnelligkeit des Wirkungseintritts und ähnlich anhaltender Wirkungsdauer in der Wirkungsintensität noch übertrifft".

Das theophyllinessigsure Dimethylphenyliminothiazolidin reiht Stieve (26) in seiner Tabelle in die Spalte der Antihistaminica ein, um damit zu sagen, dass es neben der broncholytischen Wirkung eine antihistaminähnliche besitzt.

Wie Hannemann (10) in seiner Dissertation eindeutig nachweisen konnte, ist die Wirkung des Theophyllins sowohl auf Kreislauf als auch im broncholytischen Sinne weitestgehend abhängig von seinem Lösungsvermittler. Die Wirkung kann durch diesen gesteigert oder auch herabgesetzt werden. In einer Tabelle, in der er die durch die Lösungsvermittler und das Theophyllin

hervorgerufenen Wirkungen darstellt, zeigt das uns in diesem Sinne interessierende Oxyaethyl-theophyllin, das in seiner β -Form in allen 4 Priatanen enthalten ist, nur eine geringe broncholytische Wirkung, wie diese überhaupt bei allen Theophyllinen im Vergleich zu seinen kreislaufstimulierenden Eigenschaften verhältnismässig gering ist.

In Priatan VI findet sich, zusätzlich zu den anderen Wirkstoffen, eine Theophyllin-Ephedrinverbindung, die durch die Adrenalinverwandte Ephedrin die broncholytische Wirkung möglicherweise verstärkt. Das Ephedrin ist nach Stieve (25) broncholytisch von untergeordneter Bedeutung, da seine Wirkung der des Aludrin unterlegen ist, jedoch seine Nebenwirkungen, besonders die pressorischen, ähnlich wie bei diesem sind. Es besitzt zusätzlich eine Wirkung auf das Atemzentrum.

Das im Priatan IV enthaltene Kl 422, dessen Chemie und Pharmakologie mir unbekannt sind, soll im Tierversuch eine broncholytische Wirkung gezeigt haben.

Priatan V, VI und VII ist zur Steigerung der Wirksamkeit Propylenglykol als Stabilisator beigegeben.

Priatan VI_I weist als einziges Präparat Tween 80 eines der neuen Netzmittel auf, über deren Verwendung in der Aerosoltherapie Stieve (29) erst kürzlich ausführlich referierte.

D. K u r z e s t a t i s t i s c h e
B e m e r k u n g e n .

1) Aufgrund der durchgeführten Untersuchungen soll geklärt werden, ob bei einer Gruppe von Patienten, die vor und nach einer Inhalation einer Reihe von Untersuchungen unterzogen wurden, deutliche Unterschiede vor und nach der Verabreichung bestimmter Medikamente bestehen. Zu diesem Zweck braucht man vergleichbare Masszahlen, als deren erste man den Mittelwert, das arithmetische Mittel, um den sich alle Werte der Gruppe anordnen lassen, bestimmt.

Will man sich ein besseres Bild über die Verteilung machen, so stellt man sich in einem Koordinatensystem auf der Ordinate die Häufigkeit in % und auf der Abszisse die Skala der Messwerte dar. Durch Eintragen der Punkte und Verbinden derselben erhält man eine "Verteilungskurve". Sind die Messwerte symmetrisch um den Mittelwert verteilt, so liegt eine Normal- oder Gauss'sche Verteilung vor. In diesem Fall fällt das arithmetische Mittel mit dem häufigsten Wert zusammen. Ist dies nicht der Fall, so liegt eine Poisson'sche Verteilung vor. In diesem Fall, wie es beim Atemwiderstand ist, der ja weder gleich null werden kann, noch einen eindeutigen oberen Grenzwert hat, muss man die Verteilung durch Transformation der Abszissenachse (Logarithmierung ihrer Messwerte) in eine Normalverteilung überführen.

2) Es ist nachgewiesen, dass man den Anforderungen des statistischen Vergleichs am besten gerecht wird, wenn man ein Streuungsmass ermittelt. Dies kann in unserem Fall nach der folgenden Gleichung berechnet werden:

x_v = Messwert vorher ; x_v^2 = Quadrat des Messwertes vorher;

x_n = Messwert nachher; x_n^2 = Quadrat des Messwertes nachher;

$\bar{x}_v = \frac{1}{n} \sum x_v$ = Mittelwert der Messwerte vorher

$\sigma^2(x_n)$ = Streuung der Messwerte nachher.

$$\sigma^2(x_n) = \frac{\sum (x_n - \bar{x}_n)^2}{n-1} = \frac{\sum (x_n^2) - \frac{1}{n} (\sum x_n)^2}{n-1}$$

$\frac{x_n}{x_v} \equiv$ Quotient aus Messwert nachher und Messwert vorher.

$\sigma^2\left(\frac{x_n}{x_v}\right)$ = Streuung der Quotienten aus Messwert vorher und nachher.

$$= \sum \left(\frac{x_n}{x_v} - \bar{\frac{x_n}{x_v}} \right)^2 = \frac{\sum \left(\frac{x_n}{x_v} \right)^2 - \frac{1}{n} \left(\sum \frac{x_n}{x_v} \right)^2}{n-1}$$

Zunächst wird geprüft, ob der Quotient $\frac{x_n}{x_v}$ wesentlich von 1 abweicht; tut er das nicht, so besteht hier kein wesentlicher Unterschied zwischen vorher und nachher. Prüft man nur nach der +-Verteilung, so besteht folgende mathematische Gleichung:

$$t = \frac{\frac{\bar{x}_n}{\bar{x}_v} - 1}{\sqrt{\sigma^2\left(\frac{x_n}{x_v}\right)}} \cdot \sqrt{n}$$

Zu jedem Wertepaar t und n gehört ein P und zwar ist P kleiner als 1 ($P < 1$), das die Beteiligung des Zufalls an diesem Ergebnis bei m -maliger Wiederholung des Versuchs angibt. Die Sicherung der Abweichung des Quotienten $\frac{x_n}{x_v}$ ist dann gegeben, wenn P kleiner als 0,05 ($P < 0,05$) ist. Je kleiner der Wert von P

im Einzelfall für den entsprechenden Quotienten ist, desto besser ist die Abweichung gesichert.-

3) Ermittlung der Werte. Um statistisch vergleichbare Werte zu erhalten, wurde bei einer Gruppe von 25 Asthma-und Emphysepatienten, die ambulant im Institut für Physikalische Therapie und Roentgenologie der Universität München behandelt wurden, jeweils vor Beginn der Behandlung folgende Messungen durchgeführt:

- a) Pulsfrequenz
- b) Blutdruckmessung, systolisch
- c) Blutdruckmessung, Amplitude
- d) Messung des Expirationsstosses (Pneumometrie)
- e) Messung des inspiratorischen Atemwiderstandes
- f) Messung des expiratorischen Atemwiderstandes.

Anschliessend inhalierten die Patienten mittels der im Institut befindlichen festen Inhalationsanlage (Heyer-Gerät) und erhielten jeweils eines der folgenden Präparate als Wirkstoff zugesetzt:

- 1) Aludrin
- 2) Priatan IV
- 3) Priatan V
- 4) Priatan VI
- 5) Priatan VII.

Sofort nach Beendigung der Inhalation wurden die unter a-f aufgeführten Messungen nochmals durchgeführt und die Ergebnisse statistisch mit Punktwolkendiagrammen ausgewertet.

Leider bringt es die poliklinische Behandlung mit sich,

dass nicht bei allen Patienten alle fünf Medikamente nacheinander auf ihre Wirkung untersucht werden konnten, sondern häufig nur vier von ihnen oder gar bloß drei oder noch weniger. Trotzdem gelang es immerhin

bei 4 Patienten 5 Medikamente = 16%

bei 5 Patienten 4 Medikamente = 20%

bei 7 Patienten 3 Medikamente = 28%

bei 5 Patienten 2 Medikamente = 20%

bei 4 Patienten 1 Medikament = 16%

zur Anwendung und Begutachtung zu bringen.

Da nach der Arbeit von v. Stettner-Grabenhofen (23) bei den Normalwerten der Atemwiderstandswerte zwischen den Geschlechtern kein Unterschied besteht und auch bei den übrigen Werten, mit Ausnahme des geringen Unterschieds bei der Pneumometrie, keine geschlechtsbedingten Unterschiede bestehen, wurde auf die Trennung der Patienten nach Geschlechtern verzichtet, zu - mal dann die ohnehin schon verhältnismässig kleine Zahl noch weiter aufgespalten worden wäre.

Die unter a-c aufgeführten Messungen wurden in der bekannten Weise ermittelt. Der Expirationsstoss wurde mittels eines Pneumometers nach Hadorn und Wyss und der Atemwiderstand inspiratorisch und expiratorisch mit einem Pneumotachographen nach Fleisch in der Modifikation von Dirnagl gemessen.

E. E r g e b n i s s e .

1) Aludrin: Bei Aludrin (16 Patienten) lag der Mittelwert des Atemwiderstandes, expiratorisch, vor Inhalation bei 0,392 und stieg nach der Inhalation auf 0,446 an. Da aber nach der Streuungsberechnung $P=0,3$ also wesentlich grösser als 0,05 war, ist ein sicherer Einfluss durch die Inhalation nicht nachzuweisen. Dies spricht dafür, dass bei den vorliegenden Patienten der akute Bronchospasmus nicht im Vordergrund steht.

Der inspiratorische Atemwiderstand, der vor der Inhalation bei 0,46 lag, sank nach Inhalation auf 0,397, ergab jedoch ebenfalls mit $P = 0,3$ keinen gesicherten Unterschied.

Auch beim Blutdruck, der vor Inhalation bei 129, nachher bei 127,5 lag und der Amplitude - vorher 52, nachher 54,4 - waren keine gesicherten Unterschiede auszumachen, da P im ersten Falle 0,83, im zweiten gleich 0,62 war.

Der Puls - vorher 82,9, nachher 85,5 - ergab eine geringfügige Frequenzsteigerung von + 2,6, die jedoch ebenfalls nicht gesichert ist ($P = 0,66$).

Der Atemstoss, der infolge des Patientenkreises erwartungsgemäss sehr niedrige Werte zeigte - vorher 2,107, nachher 2,115 -, während die Normalwerte nach Wyss bei 5-6 liegen, stieg nur ganz geringfügig um 0,008 durch die Inhalation an und war nach der Streuungszерlegung mit $P = 0,97$ nicht zu sichern.

2) Priatan IV: Bei Priatan IV konnte die Wirkung bei 14 Patienten erprobt werden.

Der expiratorische Atemwiderstand lag vor der Inhalation im Mittel bei 0,435, nachher bei 0,385. Die

beim ersten Blick deutliche Senkung um 0,050 konnte leider durch die Streuungszerlegung auch nicht gesichert werden, da P mit einem Wert von 0,27 eine solche Sicherung ausschloss.

Mit dem gleichen P -Wert von 0,27 konnte auch die Senkung des inspiratorischen Atemwiderstandes um 0,054 von 0,410 auf 0,356 nicht gesichert werden.

Beim systolischen Blutdruck, der eine Erhöhung um 6 mm von vorher 126 auf nachher 132 aufwies, war mit einem P von 0,42 ebenfalls keine Sicherung zu erzielen.

Die Blutdruckamplitude - vorher 50, nachher 61,4 - zeigte eine deutliche Vergrösserung um 11,4, die durch die Streuungszerlegung mit einem P von 0,05 gesichert wurde.

Der Puls wies vor der Inhalation eine Frequenz von 82,1 auf, nach der Inhalation war dagegen der Puls um 14,2 Schläge auf 96,3 im Mittel angestiegen. Auch dieser Unterschied von 14,2 liess sich durch die statistische Zerlegung mit einem P von 0,01 gut sichern. Der Atemstoss lag vor der Inhalation bei 2,359 und nachher bei 2,540, zeigte also eine Steigerung um 0,181, die sich jedoch statistisch mit einem P von 0,87 nicht sichern liess.

3) Priatan V, dessen Wirkung bei 15 Patienten getestet werden konnte, ergab folgendes Bild:

Der Atemwiderstand, expiratorisch und inspiratorisch, lag bei dieser Gruppe besonders hoch und damit am deutlichsten über den von v. Stettner-Grabenhofen (23) ermittelten Durchschnittswerten (beim Gesunden!) von $0,3301 \pm 0,137$. Er lag expiratorisch vor der Inhalation bei 0,561, nachher bei 0,510, zeigte also eine Remission von 0,051, die jedoch bei einem P von 0,71

nicht zu sichern war.

Auch die etwas grössere Senkung des Inspirationswiderstandes nach der Inhalation um 0,080 - von vorher 0,550 auf nachher 0,470 - liess sich bei einem P von 0,48 nicht sichern.

Der Unterschied von vor- und nachher beim systolischen Blutdruck, der bei vorher 125 und nachher 135 einer Drucksteigerung um 10 entsprach, konnte mit einem P von 0,20 nicht gesichert werden.

Die Blutdruckamplitude, die vor Inhalation einen Wert von 50,1 aufwies, zeigte nachher einen Wert von 59,3, war also um 9,2 Strich gestiegen. Mit einem P von 0,10 lag der Unterschied jedoch knapp unter der Sicherung.

Der Puls zeigte unter dem Einfluss der Priatan V Inhalation eine Steigerung der Frequenz um 14,1, da diese vorher mit 81,2 und hinterher mit einem Wert von 95,3 bestimmt worden war. Dieser recht deutliche Unterschied konnte auch durch die Streuungszerlegung mit einem P von 0,01 signifikant gesichert werden. Der Atemstoss zeigte eine geringfügige Vergrösserung von 0,162 (vorher 2,555 - nachher 2,717), jedoch konnte der Unterschied bei einem P von 0,73 nicht gesichert werden.

4) Priatan VI: Die Testung, zu der 17 Patienten zur Verfügung standen, ergab folgendes: Der Atemwiderstand, expiratorisch, zeigte nach der Inhalation ein Absinken um 0,035, nämlich von vorher 0,325 auf nachher 0,290, jedoch war dieser Unterschied nicht zu sichern, da $P=0,28$ war.

Der inspiratorische Atemwiderstand, der vor der Verabreichung von Priatan VI im Mittel bei 0,390 lag, wurde nachher mit 0,286 gemessen, zeigte also ein deut-

liches Absinken des Widerstandes, nämlich um 0,104, an. Bei der Streuungszerlegung konnte dieser Unterschied mit einem P von 0,01 statistisch sehr gut gesichert werden.

Beim systolischen Blutdruck, der von vorher 126 auf nachher 135 anstieg, war dagegen die Sicherung mit einem P von 0,28 nicht möglich.

Die Blutdruckamplitude zeigte eine Vergrößerung um 10,26 - vorher 46,8, nachher 57,06. Bei der Streuungszerlegung ergab sich ein P von 0,065, das also praktisch auf der Grenze der Sicherung lag.

Die Pulsfrequenz stieg unter der Wirkung dieses Medikamentes von 79,8 auf 93,4, also um 13,6 oder 17%. Dieser Unterschied konnte bei einem P von 0,01 sehr gut gesichert werden.

Der Atemstoss stieg nur unwesentlich an, nämlich von 3,369 auf 3,466 also um 0,097 und konnte dabei der Unterschied auch nicht gesichert werden.

5) Priatan VII, dessen Wirksamkeit bei 13 Patienten ausgetestet werden konnte, ergab folgendes Bild:

Der expiratorische Atemwiderstand wies bei einem Anfangswert von 0,310 nach der Inhalation eine Verringerung um 0,050 auf 0,260 auf. Dieser Unterschied war jedoch mit $P=0,89$ nicht signifikant.

Der inspiratorische Widerstand, der vor der Behandlung mit 0,405 bestimmt werden konnte, wurde nachher mit einem Wert von 0,288 um 0,117 niedriger gefunden. Mit einem P von 0,01 war der Unterschied gut gesichert.

Der systolische Blutdruck stieg nur ganz unwesentlich um 0,5 an, sodass die Sicherung erwartungsgemäss mit einem $P=0,89$ ausblieb.

Die Blutdruckamplitude stieg zwar im Mittel von vor-

her 49,7 auf nachher 55,0, also um 5,3 oder knapp 10% an, jedoch blieb diesem Unterschied mit einem F von 0,57 die Sicherung versagt.

Die Pulsfrequenz zeigte zwischen vorher 77,0 und nachher 81,8 eine geringfügige Zunahme von 4,8, die jedoch bei einem $P=0,40$ nicht als gesichert angesehen werden darf.

Dem Atemstoss, der mit einem Unterschied von +0,049 - vorher 4,051 und nachher 4,100 - eine ganz geringfügige Zunahme aufwies, blieb auch die Sicherung bei einem P von 0,95 versagt.

Wenn wir nun nochmals kurz die statistisch gesicherten Unterschiede zusammenfassen und zwar nach Medikamenten geordnet, so ergibt sich folgendes:

Medikament:	Bestimmung:	vorher	nachher	Diff.	P
Priatan IV:	Blutdruck-amplitude	50,0	61,4	+11,4	0,05
	Puls	82,1	96,3	+14,2	0,01
Priatan V:	Puls	81,2	95,3	+14,1	0,01
Priatan VI:	AW insp.	0,390	0,286	- 0,104	0,01
	Puls	79,8	93,4	+13,6	0,01
	Blutdruck-amplitude	46,80	57,08	+10,26	0,065!
Priatan VII:	AW insp.	0,405	0,288	- 0,117	0,01

Ich habe bei Priatan VI die Blutdruckamplitude mitaufgeführt, trotzdem der Unterschied bei einem P von 0,065 streng genommen nicht gesichert ist, glaube aber, da der Wert so eine geringe Abweichung zeigt, dazu berechtigt zu sein.

F. P h a r m a k o l o g i s c h e
B e t r a c h t u n g d e r E r g e b n i s s e .

1) Aludrin.

Im Gegensatz zu allen anderen Autoren (Konzett, Rössler, Stieve) konnte bei diesen Untersuchungen, die sonst so prompt einsetzende und von allen Autoren hervorgehobene starke broncholytische Wirkung von Aludrin nicht bestätigt werden. Dieses liegt, wie bereits oben angedeutet, daran, dass es sich bei den hier untersuchten Patienten im wesentlichen um chronische Asthmatiker handelt, bei denen, im Gegensatz zum akuten Asthma, die bronchospastische Komponente gering ist und daher die Aludrinwirkung keine sehr deutliche sein kann.

2) Priatan IV - VII.

Die Unterschiede bei der Wirkung der Priatane möchte ich folgendermassen erklären: Bei Priatan VI, dem nach den hiesigen Versuchen wohl die grösste Wirksamkeit zugesprochen werden muss, wird die sich durch die Atemwiderstandsherabsetzung äussernde broncholytische Wirkung wohl auf die sich summierende Wirkung von Isolevin und dem theophyllinessigsäuren Ephedrin zurückzuführen sein, das dieses ja als einziges enthält. Die kreislaufstimulierenden Effekte sind sicher auf die verschiedenen Theophyllinverbindungen, besonders wohl auf das β -Oxyäthyl-theophyllin zurückzuführen.

Das Priatan IV, das als einziges der Priatane den pharmakologisch unbekannten Faktor Kl 422 enthält, zeigt eigentlich nur kreislaufstimulierende Wirkung, die jedoch noch als sehr kräftig angesehen werden

muss und wohl auch auf die verschiedenen Theophyllinkomponenten, wie oben, zurückgeführt werden kann. Das Priatan VII zeigt trotz der sehr geringen Menge Isolevin (0,1) eine deutliche broncholytische Wirkung, während die Kreislaufwirkung, bei sonst praktisch gleicher Zusammensetzung, nicht nachweisbar ist. Das Priatan V zeigt nur eine geringe Kreislaufwirkung ohne jeden broncholytischen Effekt.

3) Aus dem eben Gesagten bestätigt sich wieder die von Hannemann (10) schon zitierte Tatsache, dass die Theophyllinwirksamkeit vom Lösungsmittel und der Zusammensetzung der Präparate massgeblich beeinflusst wird. Da aber auch die Isolevinwirkung nicht konstant zu sein scheint, wäre es sicher eines Versuches wert, das im Priatan VI so wirksame theophyllinessigsäure Ephedrin dem Priatan VII, das ja bereits eine nachgewiesene broncholytische Wirkung besitzt, hinzuzufügen und zu prüfen, ob die broncholytische Wirkung des Präparates hierdurch verbessert werden kann und ob sich nun auch die kreislaufstimulierenden Wirkungen, die beim Priatan VI ja so deutlich nachweisbar waren, objektivieren lassen.

G. Beantwortung der zwei in
der Einleitung gestellten
Fragen.

1) Wenn wir nun die zu Beginn der Arbeit aufgestellten 2 Fragen beantworten wollen, so kann die erste Frage: Hat die Inhalation mit den nachfolgenden fünf Medikamenten : A) Aludrin

B) Priatan IV

C) Priatan V

D) Priatan VI

E) Priatan VII einen statistisch nachweisbaren Einfluss auf:

1) Puls

2) Blutdruck, systolisch

3) Blutdruckamplitude

4) Atemstoss

5) Atemwiderstand, expiratorisch

6) Atemwiderstand, inspiratorisch,

wie folgt beantwortet werden:

Von den fünf Medikamenten beeinflussen nachweislich: Priatan VI den inspiratorischen Atemwiderstand, den Puls und die Blutdruckamplitude im therapeutisch erwünschten Sinne,

Priatan IV die Blutdruckamplitude und den Puls im gleichen Sinne,

Priatan VII den inspiratorischen Atemwiderstand und Priatan V den Puls im Sinne einer gewollten Therapie. Aludrin hat bei dem untersuchten Personenkreis auf keine der messbaren Grössen einen statistisch nachweisbaren Einfluss.

2) Die zweite Frage: Bestehen Unterschiede zwischen den Medikamenten und lässt sich eine Reihenfolge in der Wirksamkeit der Medikamente festlegen? beantwortet sich praktisch nach der Beantwortung von Frage 1 von selbst. Es bestehen deutliche Unterschiede in der Wirksamkeit der Medikamente und ihre Reihenfolge der Wirksamkeit kann folgendermassen - das am meisten Wirkung zeigende Medikament zuerst, das nächstwirksame zu zweit und so fort - festgelegt werden:

- 1) Priatan VI
- 2) Priatan IV
- 3) Priatan VII
- 4) Priatan V.

Da das Aludrin bei den hiesigen Versuchen keinerlei therapeutischen Effekt gezeigt hat, verliert es praktisch an Interesse und ist in der Reihenfolge aus diesem Grunde von der fünften Stelle ganz weggelassen worden, zumal bei den chronischen Erkrankungen, wie hier im vorliegenden Falle, eine Dauerbehandlung erforderlich ist, für die nach Stieve (25) auf Aludrin besser verzichtet wird. Ausserdem werden bei diesen chronischen Fällen besser Kombinationspräparate genommen, die durch ihre beigegebenen Mittel (Theophyllinabkömmlinge, Netzmittel etc.) wesentlich vorteilhafter und insgesamt wirksamer sind.

H. Zusammenfassung.

- 1) Es wird in der Arbeit der Versuch gemacht, die therapeutische Wirksamkeit von Aludrin, Priatan IV, Priatan V, Eriatan VI, Priatan VII durch jederzeit nachprüfbare Messwerte, nämlich Pulsfrequenz, Blutdruck systolisch, Blutdruckamplitude, Atemwiderstand expiratorisch und inspiratorisch zu objektivieren.
- 2) Die Grundlagen und Methodik der Messung des Atemstosses nach Hadorn und Wyss werden besprochen.
- 3) Die Entwicklung der Atemwiderstandsmessung nach Fleisch, Vuilleumier, von Neergaard und Wirz sowie die Methode von Dirnagl werden eingehend beschrieben und ihre theoretisch-physikalisch-rechnerischen Grundlagen erarbeitet.
- 4) Die zur Anwendung gelangenden Medikamente werden beschrieben und die Grundzüge ihrer Pharmakologie erläutert.
- 5) Einige statistische Grundlagen werden dargelegt.
- 6) Der Personenkreis und die Erfassung der Messwerte werden beschrieben.
- 7) Die Ergebnisse werden mitgeteilt und kurz versucht mit den pharmakologischen Eigenheiten in Verbindung zu bringen. Es wird dabei besonders auf das theophyllin-essigsäure Ephedrin hingewiesen und der Vorschlag gemacht, es der Zusammensetzung von Priatan VII hinzuzufügen.
- 8) Die beiden in der Einleitung gestellten Fragen werden beantwortet.

Herrn Privatdozenten Dr. med. F. E. S t i e v e bin ich für die lebenswürdige Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates zu grossem Dank verpflichtet.

Für Anregungen, Unterstützung und Beratung, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit jederzeit zu teil wurden, schulde ich Herrn Dr. med. F. E. S t i e v e ganz besonderen Dank.

Herrn W. W e i c k h m a n n danke ich für seine wertvolle praktische Beratung bei der umfangreichen rechnerischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

Den technischen Aissistentinnen Frau M. V o g e l und Fräulein M a t t h i o l i u s sei für die gewissenhafte Durchführung der Registrierarbeiten gedankt.

S c h r i f t t u m .

1. D i r n a g l, K.: Zur fortlaufenden Messung des Atemwiderstandes.
Zschr. f. Aerosol-Forschung 2, 4, 475-484 (1953).
2. D i r n a g l, K.: Zur Messung des Strömungswiderstandes in den Atemwegen.
Zschr. f. Aerosol-Forschung 2, 149-165 (1957).
3. D i r n a g l, K.: Zur Messung des Strömungswiderstandes in den Atemwegen.
Neue Ergebn.d.Aerosol-Forschung 59-74 (1958).
4. F l e i s c h, A.: Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft.
Pflügers Archiv f.d.ges.Physiol. 209, 713-722 (1925).
5. F l e i s c h, A.: Das Pneumotachogramm.
Erg.d.Physiol. 36, 278 (1934).
6. F l e i s c h, A.: Neuere Ergebnisse über Mechanik und proprioceptive Steuerung der Atembewegung.
Erg.d.Physiol. 36, 249 (1934).
7. F l e i s c h, A.: Die Pneumotachographie. (Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft).
Handb.d.biol.Arb.Meth. V, 8, 845-859 (1935).
8. H a d o r n, W.: Über die Bestimmung des Expirationsstosses.
Zschr.f.klin.Med. 140, 266-290 (1942).
9. H a d o r n, W.: Ein neues Pneumometer zur Bestimmung des Expirationsstosses.
Schweiz.Med.Wschr. 35, 946-950 (1942).

10. H a n n e m a n n, E.H.Th.: Über die physiologischen und pathophysiologischen Wirkungsmechanismen des Theophyllins, vor allem bei Anwendung als Inhalationsmittel.
Inaugural-Dissertation München 1957.
11. H e u b n e r, W.: Über die Inhalation zerstäubter Flüssigkeit.
Zschr.f.exper.Med. 10, 269 (1920).
12. J e k e r, K.: Die Bestimmung des Strömungswiderstandes im Bronchialsystem des Menschen.
Inaugural-Dissertation Bern 1953.
13. K o n z e t t, H.: Neues zur Asthmatherapie.
Klin.Wschr. 19, 1303 (1940).
14. K o n z e t t, H.: Zur Pharmakologie neuer adrenalinverwandter Körper.
Arch.f.exper.Path.u.Pharmak. 198, 355 (1941).
15. L a n d a h l, H.D.: On the removal of airborne droplets by the human respiratory tract. I.
The lung.
Bull.Math.Biophysics 12, 43 (1950).
16. v. N e e r g a a r d, K. u. W i r z, K.: Die Messung der Strömungswiderstände in den Atemwegen des Menschen, insbesondere bei Asthma und Emphysem.
Zschr.f.klin.Med. 105, 51,82 (1927).
17. R e i n d l, H.: Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Atemwiderständen und Erkrankungen der Atemwege.
Inaugural-Dissertation München 1954.
18. R ö s s l e r, R.: Neue Wege der Asthmatherapie.
Wiener klin.Wschr. 53, 974 (1940).

19. R o h r e r, F.: Physiologie der Atembewegung.
Handb.d.norm.u.path.Physiol.II, Berlin (1925).
20. R o h r e r, F.: Der Strömungswiderstand in den
menschlichen Atemwegen.
Pflügers Arch.f.d.ges.Physiol. 218, 698-707 (1927).
21. S c h m i d t, O.F. u.v. S t a c k e l b e r g, C.O.:
Untersuchungen über die bronchospasmolytische Wir-
kung des l- und r-Isopropylnoradrenalin im Ver-
gleich zum racemischen Isopropylnoradrenalin.
Schweiz.Med.Wschr.48, 1343-1345 (1954).
22. S o n n e, C.: Untersuchungen über die relative
Weite der Bronchiolen bei der verschiedenen Luft-
spannung der Lungen.
Acta med.scand. 58, 313-341 (1923).
23. v. S t e t t n e r - G r a b e n h o f e n, H.:
Normalwerte der Atemwiderstandsmessungen und de-
ren Schwankungsbreite.
Inaugural-Dissertation München 1957.
24. S t i e v e, F.E., D i r n a g l, K. u. N e u b i g, R.:
Theoretische Überlegungen und neue experimentelle
Methoden zur Verfolgung von Mechanismus, Bilanz
und zeitlichem Verlauf der Resorption inhalierter
Substanzen in Lungen und Tracheobronchialbaum.
Zschr. f. Aerosol-Forschung 2,3; 378-393 (1953).
25. S t i e v e, F.E.: Medikamente zur Aerosolthera-
pie.
Med. Wschr. 2, 592-598 (1954).
26. S t i e v e, F.E. u. F r i e b e l, H.: Ver-
gleichende Untersuchung handelsüblicher inhalier-
barer Broncholytica.
Zschr.f.Aerosol-Forsch. 5, 2, 141-149 (1956).

27. S t i e v e, F.E.: Praxis der Aerosol-Therapie.
Therapiewoche 6, 15/16, 393 (1956).
28. S t i e v e, F.E.: Aerosolbehandlung, Balneo-und
Klimatotherapie der chronischen Bronchitis.
Vhdlg.d.Dtsch.Ges.f.inn.Med.; 62.Kongress 1956.
29. S t i e v e, F.E.: Netzmittel in der Aerosol-
therapie.
Erg.d.Aerosol-Forsch. 125-152 (1958).
30. S t o l z e n b e r g e r - S e i d e l, M.:
Klin.Wschr. 19, 1306 (1940).
31. S t u t z, E.: Bronchographische Beiträge zur
normalen und pathologischen Physiologie der Lun-
gen.
Fortschr.d.Roentgenstr. 72, 129, 309, 447 (1949/50).
32. V i l m a r, K.: Atemwiderstandsmessungen und
pneumotachographische Untersuchungen bei Siliko-
se.
Inaugural-Dissertation München 1955.
33. V o l h a r d, F.: Verh.dtsch.Ges.f.inn.Med.1908,530.
34. V o l h a r d, F.: Verh.dtsch.Ges.f.inn.Med.1929,254.
35. V u i l l e u m i e r, P.: Über eine Methode zur
Messung des intraalveolären Druckes und der Strö-
mungswiderstände in den Atemwegen des Menschen.
Zschr. f.klin.Med. 143, 698-717 (1944).
36. W y s s, F.: Untersuchungen an Asthmatikern im Hö-
henklima.
Helv.Med. Acta 14, 413-416 (1947).
37. W y s s, F. u. S c h m i d t, F.: Beruht die bron-
chialasthmatische Dyspnoe auf einer Bronchialstenose?
Schweiz.med.Wschr. 38, 916 (1951).

38. W y s s, F. u. H a d o r n, W.: Die Pneumometrie.
Fortschr.d.Allergielehre, Vol. III, 290-334 (1952).
39. W y s s, F.: Asthma bronchiale.
Thieme-Verlag Stuttgart (1955).
40. W y s s, O.A.M.: Prinzipielle Betrachtungen über
die Funktionsweise der Bronchialmuskulatur.
Schweiz.med.Wschr. 39, 988-990 (1952).

L e b e n s l a u f.

Ich, Wilhelm, Karl, Heinz K i l p e r t wurde am 27. März 1915 in Breslau als Sohn des Diplomoptikers Fritz Kilpert und seiner Ehefrau Olga, geb. Scholtz geboren. Nach Besuch der Vorschule von 1921-1924 trat ich Ostern in das Reform-Realgymnasium zum Heiligen Geist in Breslau ein und legte an dieser Anstalt im März 1934 die Reifeprüfung ab und erhielt die Hochschulreife zuerkannt.

Nach Genügen meiner Arbeitsdienstplicht begann ich im Winter-Semester 1934/35 an der Staatl.Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau mein Medizinstudium. Ostern 1936 bestand ich dort den naturwissenschaftlichen und Ostern 1937 den anatomisch-physiologischen Teil der ärztlichen Vorprüfung. Nach einem weiteren Semester in Breslau trat ich im Oktober 1937 als Fahnenjunker (im San.-Korps) in die Wehrmacht ein und erhielt meine Grundausbildung in München, wo ich gleichzeitig das Wintersemester 1937/38 an der Universität belegte. Im Sommersemester 1938 trat ich zur Militär-ärztlichen Akademie, Berlin und studierte an der Staatl. Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin. An dieser Universität begann ich im Mai 1939 das medizinische Staatsexamen, das dann infolge des Kriegsbeginns abgebrochen wurde. Ich erhielt am 1. IX. 1939 meine Bestallung als Arzt.- Meine Doktorarbeit (Erblichkeit der Steisslagen; Prof. Storck) musste ich wegen Verkürzung des Studiums (1 Semester) und dem damit verbundenen Vorverlegen des Staatsexamens fast vollendet liegenlassen und konnte sie auch, da ich ständig bei Fronttruppenteilen war, nicht abgeben. Anfang Okto-

ber kam ich zu einem Feldtruppenteil und nahm mit diesem an den Kämpfen am Westwall (1939/40), am Frankreichfeldzug (1940), am Russlandfeldzug (1941/42) teil, bis ich Mitte Juli 1942 schwerverwundet von Stalingrad abgeflogen wurde. Nach Gesundung wurde ich zum Deutschen Afrikakorps versetzt und geriet am 8.V.1943 in britische Kriegsgefangenschaft. - Nach einem halben Jahr Lagerarztstätigkeit in Bône wurde ich den Amerikanern übergeben und war von November 1943 - April 1946 in den USA. (1 1/2 Jahr Lagerarzt; 1 Jahr Inf.u.Tbc.-Abtlg. PoW Gen.Hosp. Camp Forrest/Tenn.). Am 30.IV. 1946 wurde ich nach Europa eingeschifft und Mitte Mai 46 von den Amerikanern in Bolbec/Le Havre an die Franzosen übergeben. Bis zu meiner Entlassung aus Kriegsgefangenschaft (2.XII.1948) war ich 2 Jahre Chefarzt eines Kriegsgefangenenlazarets, anschliessend wieder Lagerarzt. -

Nach Rückkehr aus Kriegsgefangenschaft war ich von Januar 1949 bis 30. VI. 1950 als Assistenzarzt im Tuberkulose-Krankenhaus Neumühle/Altmark. Dort heiratete ich am 28. V. 1950 Edith Bunzeck, mit der ich jetzt mit 3 Kindern in Bad Godesberg lebe.

Vom 1.VII.1950 - 30.IV.1951 war ich Assistenzarzt an der Tuberkulose-Beratungsstelle Halle/S. und anschliessend zur Ausbildung in grosser Thoraxchirurgie bis zum 31.X.1951 in der Tbc.-Abtlg. des Waldkrankenhauses Halle/S.-Dölau.

Am 1.XI.1951 übernahm ich die Leitung der Tbc.-Beratungsstelle Weissenfels/S., ab 1.IV.1952 die Leitung der Tbc.-Abtlg. Schlossgarten im Kreiskrankenhaus Weissenfels/S. (70 Betten, mittl. Thoraxchirurgie) und ab 1.IX.52 zusätzlich ausserdem noch die Leitung

der Tbc.-Beratungsstelle Hohenmölsen.- Am 11.I.1952 erhielt ich die Anerkennung als Facharzt für Lungenkrankheiten.- Alle 3 Stellen hatte ich bis zu meiner Flucht aus der sowjetischen Besatzungszone am 18.XI. 1954 inne.

Am 23.XI.1954 trat ich als Assistenzarzt in das Tbc.-Krankenhaus Kloster Blankenburg-Oldenburg/Oldb. ein, erhielt dort im Sept. 1955 meine Anerkennung als Facharzt für Lungenkrankheiten durch die Ärztekammer Niedersachsen und blieb dort bis zu meinem Eintritt in die Bundeswehr am 1.V.1956. Seit diesem Tage bin ich als Oberstabsarzt in der Bundeswehr tätig, seit 1.X. 1956 als Truppenarzt im Bundesministerium für Verteidigung.

